

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
11 octobre 2001 (11.10.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 01/74808 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07D 405/14, 217/04, C07C 47/457,  
C07F 7/22, A61K 31/4725, A61P 31/10

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : AVEN-  
TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron,  
F-92160 Antony (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/01004

(72) Inventeurs; et  
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BABIN,  
Didier [FR/FR]; 22, rue de la Grenouillette, F-78180  
Montigny (FR). BENEDETTI, Yannick [FR/FR]; 2, allée  
de la 2ème DB, F-93110 Rosny-sous-Bois (FR). CHA-  
TREAUX, Fabienne [FR/FR]; 10, rue de la Libération  
Bât. B4, F-93330 Neuilly sur Marne (FR). WESTON,  
John, Bernard [GB/FR]; 7, Résidence Desaix, Avenue  
Desaix Pav. 24, F-78600 Maisons Laffitte (FR).

(22) Date de dépôt international : 4 avril 2001 (04.04.2001)

(25) Langue de dépôt : français

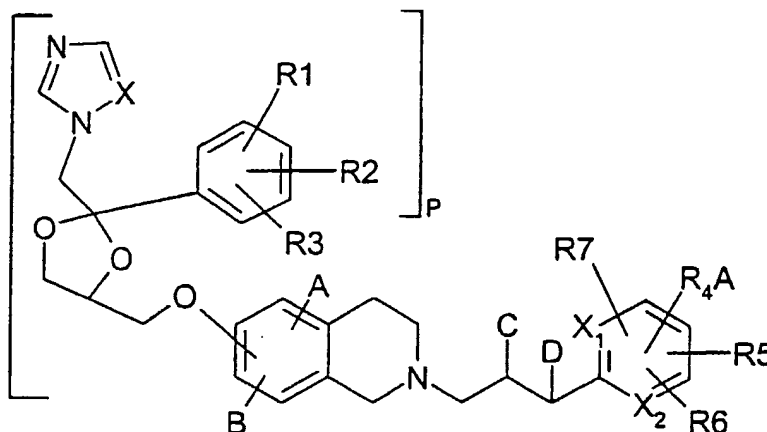
(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
00/04324 5 avril 2000 (05.04.2000) FR

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL 1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLINE, THEIR PREPARATION METHOD AND THEIR USE AS FUNGI-  
CIDES

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE LA 1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLEINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION  
ET LEUR APPLICATION COMME FONGICIDES



(I)

(57) Abstract: The invention concerns compounds of formula (I) wherein: p = 1 or 2; X, X<sub>1</sub> and X<sub>2</sub> represent N or CH=; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> represent a hydrogen atom, a halogen atom, alkyl, O-alkyl, S-(O)<sub>n</sub>alkyl, alkenyl, O-alkenyl, S-(O)<sub>n</sub>alkenyl, alkynyl, O-alkynyl, S-(O)<sub>n</sub>alkynyl; n = 0, 1 or 2, or NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> or C≡N or R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> or R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> form a cycle, or R<sub>4</sub>A can be cycloalkyl, heterocycle, aryl, O-aryl or oxygenated or nitrogenated chain; R<sub>7</sub> represents H, OH, SO<sub>3</sub>H or OPO(OH)<sub>2</sub>; A and B = hydrogen or oxygenated or nitrogenated chain; C and D = hydrogen, halogen or alkyl or together form with the carbons bearing them a cycle. The compounds of formula (I) have antifungal properties.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet les composés de formule (I): dans lesquels p = 1 ou 2, X, X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> représentent N ou CH=, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>A, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, alkyle, O-alkyle, S-(O)<sub>n</sub>alkyle, alkényle, O-alkényle, S-(O)<sub>n</sub>alkényle, alkynyle, O-alkynyle, S-(O)<sub>n</sub>alkynyle, n = 0, 1 ou 2, ou NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> ou C≡N ou R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> ou R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> forment un cycle, ou R<sub>4</sub>A peut être cycloalkyle, hétérocycle, aryle, O-aryle ou chaîne oxygénée ou azotée, R<sub>7</sub> représente H, OH, SO<sub>3</sub>H ou OPO(OH)<sub>2</sub>, A et B = hydrogène ou chaîne oxygénée ou azotée; C et D = hydrogène, halogène ou alkyle ou forment ensemble avec les carbones qui les portent un cycle. Les composés de formule (I) présentent des propriétés antifongiques.

WO 01/74808 A1

MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— relative au droit du déposant de revendiquer la priorité de la demande antérieure (règle 4.17.iii) pour toutes les désignations

- avec rapport de recherche internationale

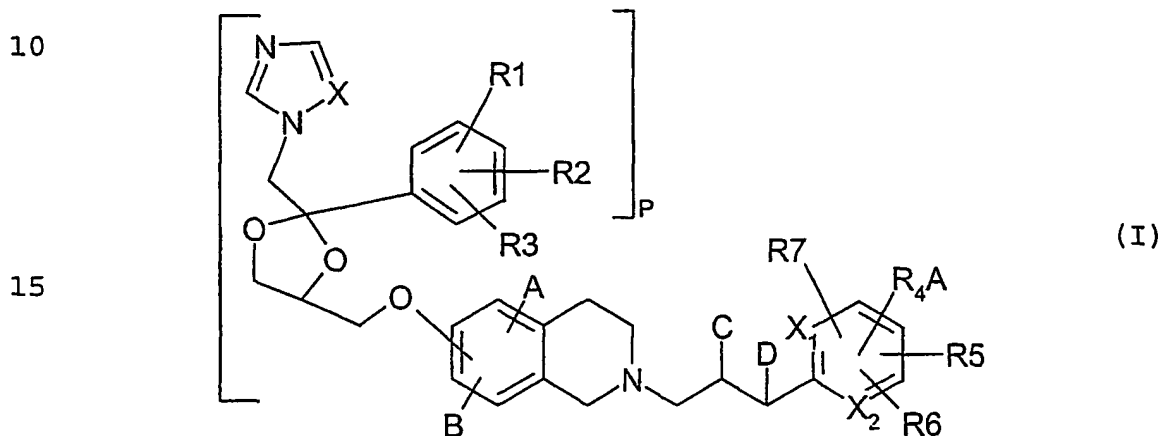
*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,

# Nouveaux dérivés de la 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine, leur procédé de préparation et leur application comme fongicides.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la 1, 2,3,4-tétrahydroisoquinoléine, leur procédé de préparation et leur application comme fongicides.

L'invention a pour objet, sous toutes les formes stéréoisomères possibles, ainsi que leurs mélanges, les composés de formule (I) :



20 dans lesquels

. p représente le nombre 1 ou 2,

. X, X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> identiques ou différents représentent un atome d'azote ou un radical CH=,

. R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> identiques ou différents l'un de l'autre en position quelconque sur les cycles qui les portent, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, O-alkyle, S(O)<sub>n</sub>-alkyle, alkényle, O-alkényle, S(O)<sub>n</sub>-alkényle, alkynyle, O-alkynyle, S(O)<sub>n</sub>-alkynyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, n représentant le nombre 0, 1 ou 2, ou représentent un radical NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> ou C≡N, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> d'une part et R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> d'autre part pouvant former des cycles deux à deux,

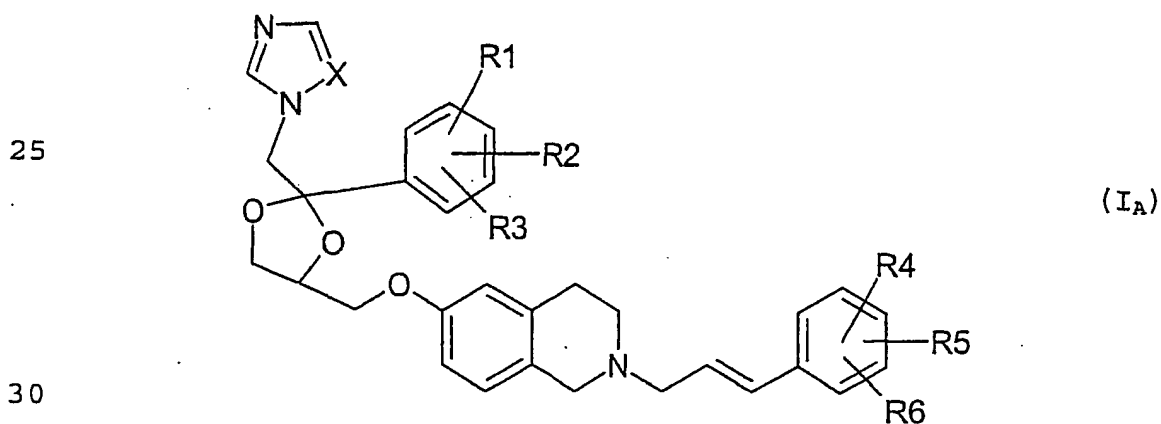
35 . R<sub>7</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical OH, OSO<sub>3</sub>H ou OPO(OH)<sub>2</sub>,

. R<sub>4A</sub> représente un radical R<sub>4</sub> pouvant prendre l'une des valeurs indiquées ci-dessus pour R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> ou R<sub>6</sub>, et

pouvant également représenter un hétérocycle non substitué ou substitué, un groupement aryle ou O-aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone non substitué ou substitué, un cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone non

5 substitué ou substitué par un aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et pouvant également représenter une chaîne oxygénée ou azotée reliée au noyau phényle ou hétéroaryle par un atome d'oxygène ou d'azote,  
 . A et B identiques ou différents l'un de l'autre  
 10 représentent un atome d'hydrogène ou une chaîne oxygénée ou azotée reliée au noyau phényle par un atome d'oxygène ou d'azote,

C et D identiques ou différents l'un de l'autre représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical  
 15 alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou forment ensemble avec les carbones qui les portent un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un ou plusieurs radicaux alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de  
 20 carbone ou forment ensemble une double liaison, à l'exclusion des composés répondant à la formule (IA) :



dans lesquels les divers substituants conservent leur signification précédente, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides. Les composés de formule (IA) sont décrits et  
 35 revendiqués dans la demande de brevet européen 992502 déposée le 5 octobre 1999 par la société demanderesse.

Bien entendu, lorsque  $X_1$  et  $X_2$  représentent tous les deux un atome d'azote, l'un au moins des substituants  $R_4A$ ,  $R_5$ ,  $R_6$

ou R<sub>7</sub> du radical hétéroaryle représente un atome d'hydrogène.

Parmi les sels d'addition avec les acides, on peut citer ceux formés avec les acides minéraux, tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique ou phosphorique ou  
5 avec les acides organiques comme l'acide formique, acétique, trifluoroacétique, propionique, benzoïque, citrique, maléique, fumarique, succinique, tartrique, alcanesulfoniques, tels que les acides méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques tels que les acides benzène ou  
10 paratoluènesulfoniques.

Les substituants A et B sont de préférence en position 5 ou 7.

Dans la définition des substituants,

le radical alkyle, alkényle ou alkynyle est de  
15 préférence un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, terbutyle, décyle ou dodécyle, vinyle, allyle, éthyne, propyne, ou un radical cyclique tel que cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle,

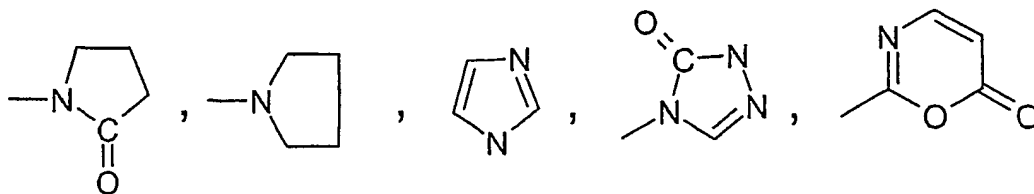
l'halogène est de préférence le fluor ou le chlore, ou  
20 le brome,

lorsque C et D forment un radical cyclique, il peut s'agir par exemple d'un radical cyclopropyle éventuellement substitué par un atome de fluor ou par un gem diméthyle,

le radical aryle est de préférence le radical phényle,

25 le radical hétérocyclé peut renfermer un ou plusieurs hétéroatomes, il s'agit de préférence d'un radical à 5 ou 6 chaînons renfermant éventuellement une ou deux double liaisons, et un ou plusieurs atomes d'azote, comme par exemple

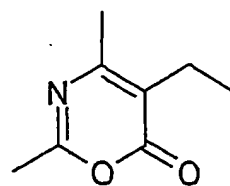
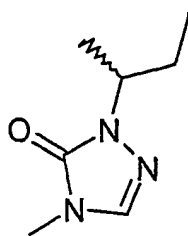
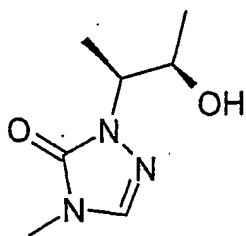
30



35

chacun de ces radicaux pouvant être substitués, il peut s'agir notamment des radicaux

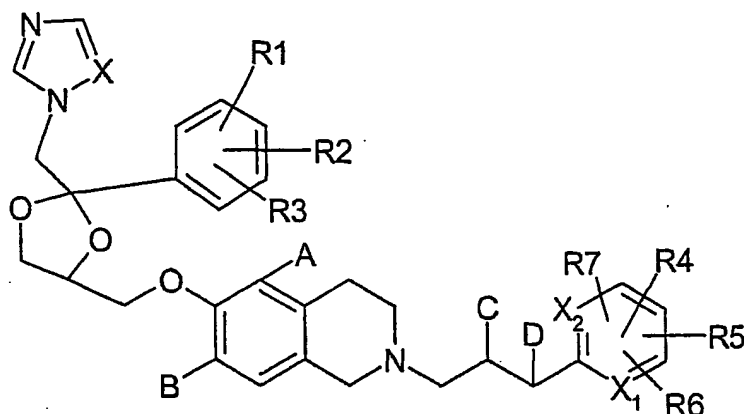
5



Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer les composés de formule (I<sub>1</sub>) :

10

15

(I<sub>1</sub>)

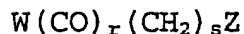
dans laquelle X, X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> identiques ou différents  
 20 représentent un atome d'azote ou un radical -CH=, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>,  
 R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> identiques ou différents étant en position  
 quelconque sur les cycles qui les portent, ceux dans lesquels  
 X, X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> représentent un radical -CH=, ceux dans lesquels X  
 représente un radical CH= et soit X<sub>1</sub>, soit X<sub>2</sub> représente un  
 25 atome d'azote, ceux dans lesquels R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent un  
 atome d'halogène, ceux dans lesquels R<sub>4</sub> est un atome  
 d'halogène, et plus particulièrement ceux dans lesquels R<sub>1</sub> et  
 R<sub>2</sub> et/ou R<sub>4</sub> représentent un atome de chlore, ceux dans  
 lesquels R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, ceux dans  
 30 lesquels C et D forment une double liaison, et parmi ceux-ci,  
 particulièrement, ceux dans lesquels la géométrie de la  
 double liaison est E, ceux dans lesquels le radical  
 dioxoxaryle est en position cis.

L'invention a plus particulièrement pour objet les  
 35 composés de formule (I) définie ci-dessus dans lesquels R<sub>7</sub>  
 représente un radical OH, OSO<sub>3</sub>H ou OPO(OH)<sub>2</sub>.

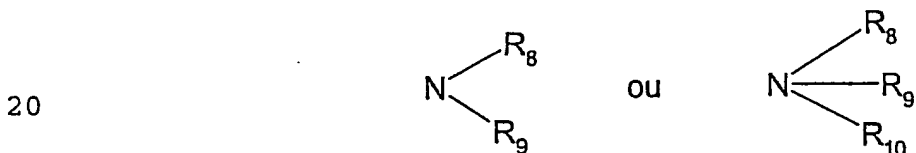
L'invention a plus spécialement pour objet les composés  
 de formule (I), dans lesquels A ou B ne représente pas un

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer tout particulièrement ceux dans lesquels A ou B représente un radical

5

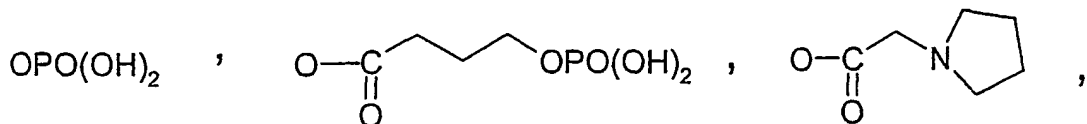


dans lequel r représente le nombre 0 ou 1, s représente un nombre entier variant de 0 à 6, W représente un atome d'oxygène ou un radical  $-N(R_{11})-$ ,  $R_{11}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,  $R_{11}$  pouvant également former un cycle avec l'atome d'azote qui le porte et un autre atome de la chaîne  $(CO)_x(CH_2)_s-Z$ , Z représente un atome d'hydrogène, un radical  $SO_3H$  ou  $OSO_3H$ ,  $PO(OH)_2$  ou  $OPO(OH)_2$ , ou  $CO_2H$  ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux ou sels d'amines de ces radicaux, ou un radical



R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, R<sub>10</sub> représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> pouvant former un cycle renfermant éventuellement un autre hétéroatome, et étant éventuellement substitué, ou bien Z représente un radical hétérocyclique éventuellement substitué.

C'est ainsi que A et B peuvent représenter notamment



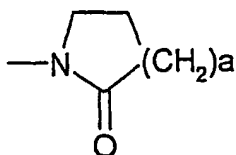
35  $\text{OSO}_3\text{H}$ , O-sucres (pyranose, furanose), un radical



L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I), dans lesquels W représente un atome d'azote.

Dans ce cas, A et B peuvent représenter une chaîne

- 5  $\text{NHCOOR}'_1$ ,  $\text{NHCOR}'_2$ ,  $\text{NH-CONR}'_3\text{R}'_4$ ,  
 $\text{R}'_1$ ,  $\text{R}'_2$ ,  $\text{R}'_3$  et  $\text{R}'_4$  représentant des radicaux alkyle  
renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone  
 $\text{NHCOCO}_2\text{H}$ ,  $\text{NH-CO}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $\text{NHSO}_3\text{H}$ ,  $\text{NHPO}_3\text{H}_2$ ,  
ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux et sels  
10 d'amines de ces deux derniers composés



avec  $a = 1$  ou  $2$ .

15

- Lorsque  $\text{R}_{4A}$  représente une chaîne oxygénée ou azotée, il s'agit de préférence d'une des valeurs préférées indiquée ci-dessus pour A et B, ou encore l'un des hétérocycles à 5 ou 6 chaînons renfermant un ou plusieurs atomes d'azote et une ou  
20 plusieurs doubles liaisons.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés des exemples 3, 6, 10, 12 et 13.

- Les composés de formule (I) présentent d'intéressantes propriétés antifongiques ; ils sont notamment actifs sur  
25 *Candida albicans* et autres *Candida* comme *Candida glabrata*, *krusei*, *tropicalis*, *pseudotropicalis* et *parapsilosis*, sur *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Cryptococcus néoformans*, *Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophyte*.

- 30 Les composés de formule (I) peuvent être utilisés en tant que médicaments chez l'homme ou l'animal, pour lutter notamment contre les candidoses digestives, urinaires, vaginales ou cutanées, les cryptococcoses, par exemple les cryptococcoses neuroméningées, pulmonaires ou cutanées, les  
35 aspergilloses bronchopulmonaires et pulmonaires et les aspergilloses invasives de l'immunodéprimé.

Les composés de l'invention peuvent être utilisés également dans la prévention des affections mycosiques chez



les déprimés immunitaires congénitaux ou acquis.

Les composés de l'invention ne sont pas limités à une utilisation pharmaceutique, ils peuvent être également utilisés comme fongicides dans d'autres domaines que  
5 pharmaceutiques.

L'invention a donc pour objet à titre de composés antifongiques, les composés de formule (I).

L'invention a également pour objet les composés de formule (I) ainsi que leurs sels pharmaceutiquement  
10 acceptables, à titre de médicaments.

L'invention a tout particulièrement pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

15 Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses, mais la voie préférée est la voie buccale.

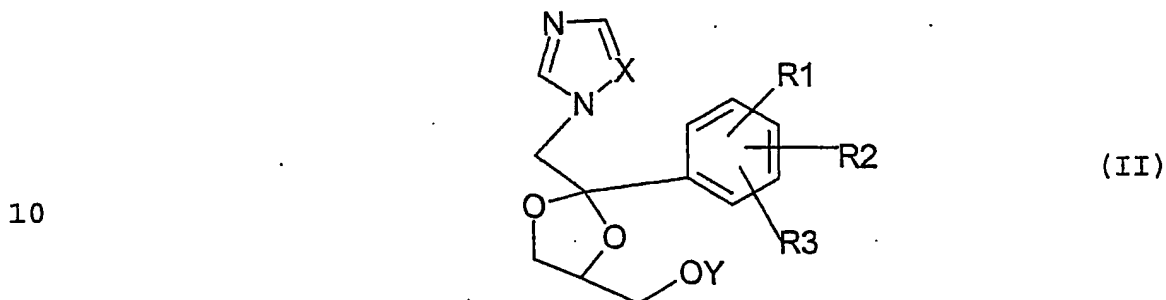
Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter  
20 sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le  
25 ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les cyclodextrines, les véhicules aqueux ou non, les  
30 corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Ces compositions peuvent également se présenter sous forme d'une poudre destinée à être dissoute extemporanément  
35 dans un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile apyrogène.

La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le

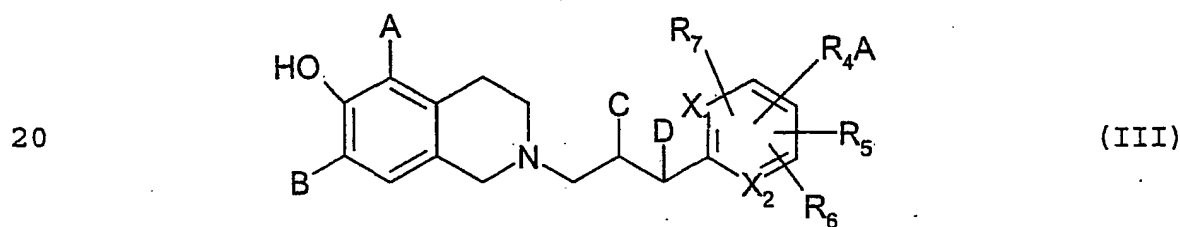
produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 50 mg et 300 mg par jour par voie orale, chez l'adulte pour le produit de l'exemple 3 ou de l'exemple 6.

L'invention a également pour objet un procédé caracté-  
risé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



dans laquelle :

Y représente un radical mésyle ou tosylé  
et les autres substituants conservent leur signification  
précédente à l'action d'un composé de formule (III)

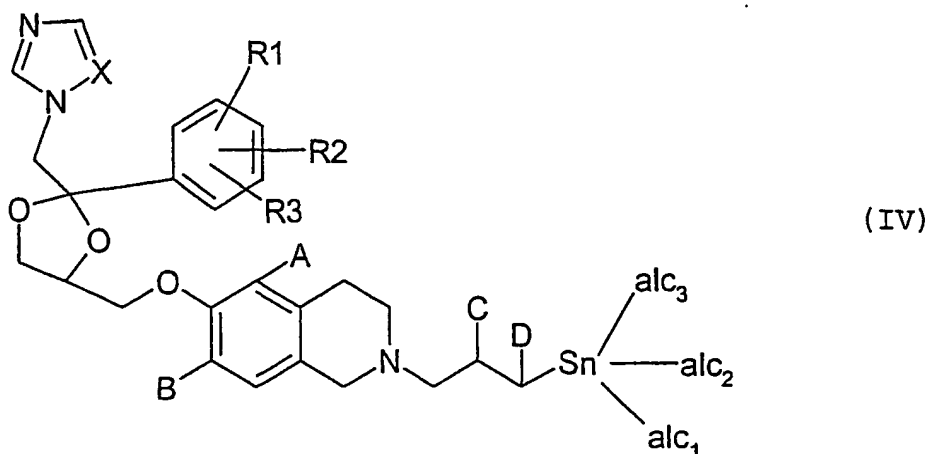


dans laquelle les différents substituants conservent leur  
précédente signification, pour obtenir le composé de formule  
(I) correspondant, que l'on soumet si désiré à l'action d'un  
agent de réduction, de substitution, d'addition ou à  
l'action d'un acide pour obtenir le composé désiré.

Les produits de formule (II) utilisés comme produits de  
départ sont des produits connus d'une façon générale et qui  
peuvent être préparés selon le procédé indiqué dans J. Med.  
Chem 1979 22(8)1003.

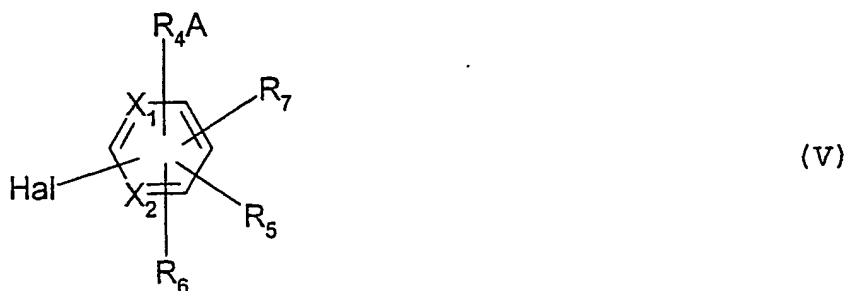
Certains produits de formule (III) sont des produits  
nouveaux ; ils peuvent être préparés comme indiqué dans la  
partie expérimentale.

L'invention a également pour objet un procédé caracté-  
risé en ce que l'on soumet un composé de formule (IV) :



10

dans laquelle  $\text{alc}_1$ ,  $\text{alc}_2$  et  $\text{alc}_3$  représentent un radical  
alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  et  
 $\text{X}$  conservent leur signification précédente, à l'action d'un  
15 composé de formule (V) :

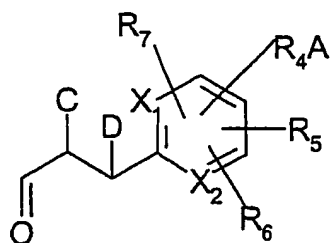


20

dans lesquels Hal représente un atome d'halogène et les  
25 autres substituants conservent leur signification précédente  
pour obtenir le composé de formule (I) correspondant, que  
l'on soumet si désiré à l'action d'un agent de réduction, de  
substitution, d'addition ou à l'action d'un acide pour  
obtenir le composé désiré.

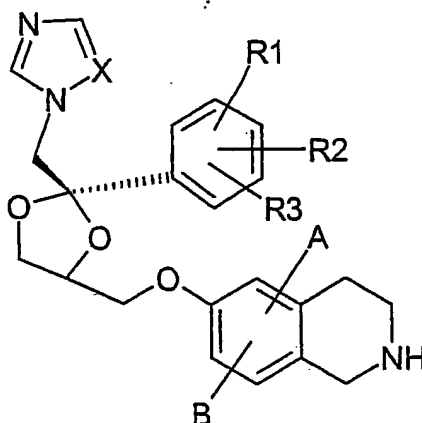
30 Les produits de formule (IV) sont des produits nouveaux  
qui peuvent être préparés comme indiqué ci-après dans la  
partie expérimentale.

L'invention a en outre pour objet une variante des  
procédés précédents, caractérisé en ce que l'on soumet un  
35 composé de formule (VI) :



(VI)

dans laquelle les substituants conservent la même valeur que précédemment, à l'action d'un composé de formule (VII) :



(VII)

dans laquelle les substituants conservent la même valeur que précédemment, puis à l'action d'un agent réducteur pour obtenir le composé de formule (I) correspondant que l'on soumet si désiré à l'action d'un agent de réduction, de substitution, d'addition ou à l'action d'un acide pour obtenir le composé désiré.

Les composés de formule (VI) sont des produits nouveaux préparés comme indiqué ci-après dans la partie expérimentale.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

**PREPARATION 1** : 3-[4-[2,4-dihydro-2-(1-méthylpropyl)-3-oxo-3H-1,2,4-triazol-4-yl]phényl]-2(E)-propénal.

**Stade A** : 2-[[[(4-iodophényl)-amino]-carbonyl]-hydrazine-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle.

On refroidit à 0°C un mélange de 20 g de 1-iodo-4-isocyanato-benzène et 100 ml de tétrahydrofurane (THF), puis introduit à une température inférieure à -10°C, 11,84 g de tert-butylcarbazate (BOC<sub>2</sub>NHNH<sub>2</sub>) dans 100 ml de THF. On agite une heure à 0°C et évapore sous pression réduite. On reprend

à l'éther et agite 2 heures à la température ambiante. On essore, rince et sèche à 55°C. On obtient 30 g de produit recherché, fondant à 55°C.

Stade B : N-(4-iodophényl)-hydrazinecarboxamide.

5 On agite au reflux pendant 2 heures 30, un mélange renfermant 30 g de produit du stade précédent, 250 ml de THF et 30 ml d'une solution acide chlorhydrique 6N. On refroidit à 0°C et ajoute 150 ml d'éther éthylique. On agite 1 heure 30 à 0°C. On essore, rince et sèche. On obtient 22,69 g de  
10 produit recherché.

Stade C : 2,4-dihydro-4-(4-iodophényl)-3H-1,2,4-triazol-3-one.

On ajoute 15,46 g de potasse en poudre dans un mélange de 22,70 g de produit du stade précédent et 247 ml de  
15 butanol. On agite pendant 30 minutes et ajoute 16,4 g d'acétate de formamidine. On porte à 110°C et maintient à cette température pendant 5 heures. On amène à 0°C, ajoute 350 ml d'eau, agite 30 minutes à 0°C. On essore, rince à l'eau et à l'éther. On sèche à 50°C sous pression réduite et  
20 obtient 13,73 g de produit fondant à 258°C.

Stade D : 2,4-dihydro-4-(4-iodophényl)-2-(1-méthylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-one.

On porte à 110°C-120°C pendant 4 heures un mélange de 1,15 g de produit du stade précédent, 10 ml de  
25 méthylisobutylcétone, 0,87 ml de bromobutane, 0,14 g d'aliquat 336 et 1,1 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. obtenu. On laisse revenir à la température ambiante, filtre, rince et évapore à sec. On obtient un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-cyclohexane 1-1. On  
30 obtient ainsi 1,19 g de produit recherché.

Stade E : 3-[4-[2,4-dihydro-2-(1-méthylpropyl)-3-oxo-3H-1,2,4-triazol-4-yl]phényl]-2(E)-propénoate de méthyle.

On porte à 110°C pendant 30 minutes, un mélange de 1,14 g de 3-(tributylstannyl)-2(E)-propénoate de méthyle,  
35 1,15 g du produit du stade précédent et 64 mg de dichlorobis(triphénylphosphine)-palladium (PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). On ajoute 4 ml d'une solution saturée de carbonate acide de sodium, 0,31 g de fluorure de potassium, 4 ml de diméthylformamide (DMF) et

agite 1 heure à la température ambiante. On filtre, rince, décante et extrait au chlorure de méthylène. On sèche, filtre et évapore à sec. On obtient 1,7 g de produit recherché.

Stade F : 2,4-dihydro-4-[4-(3-hydroxy-1(E)-propényl)phényl]-  
5 2-(1-méthylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-one.

On ajoute 4,4 ml d'hydruure de diisobutylaluminium (DIBAH) 1,5M dans le toluène dans une solution de 0,67 g de produit du stade précédent dans 7 ml de THF. On agite pendant 1 heure à la température ambiante. On porte à 0°C et verse  
10 une solution aqueuse de THF (1-1). On filtre et rince. On décante, extrait au chlorure de méthylène, sèche, filtre et évapore à sec. On obtient 0,547 g du produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane 1-1. On obtient 0,275 g de produit  
15 recherché.

Stade G : 3-[4-[2,4-dihydro-2-(1-méthylpropyl)-3-oxo-3H-1,2,4-triazol-4-yl]phényl]-2(E)-propénal.

On agite à la température ambiante pendant 3 heures un mélange de 0,268 g de produit du stade précédent, 5 ml de  
20 chlorure de méthylène et 1,10 g d'oxyde de manganèse. On filtre, rince et évapore à sec. On obtient 0,244 g de produit que l'on utilise tel quel.

PREPARATION 2 : Cis (±) 6-[[2-(2,4 dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-méthoxy]-1,2,3,4-  
25 tétrahydro-isoquinoléine

Stade A :

On agite pendant 15 heures à la température ambiante une suspension renfermant 5,8 g de 1,2,3,4 tétrahydroisoquinoléine 6-OH et 50 ml de THF. On ajoute à 20°C, 11,13 g de  
30 diterbutyl dicarbonate dans 25 ml de THF. On verse dans une solution glacée de carbonate acide de potassium. On extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche. On filtre et concentre. On reprend le produit obtenu dans le pentane, amorce et lave les cristaux obtenus au pentane. On obtient 9,26 g de produit  
35 recherché F = 114°C.

Stade B :

On introduit en 20 minutes à la température ambiante dans une solution de 24,63 g du produit préparé en stade A et

250 ml de DMF, 5,4 g d'hydruure de sodium à 55  $\cong$  60% en dispersion dans l'huile. On porte à 55°C pendant 2 heures. On laisse revenir à la température ambiante et introduit 54,6 g de méthane sulfonate de cis-(+)-2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxolane-4-méthanol. On porte le mélange réactionnel à 80°C pendant 20 heures. On agite ensuite à la température ambiante pendant 72 heures. On verse sur de la glace, agite une heure, décante, sèche, filtre et concentre. On obtient 95,8 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange heptane acétone (6/4). On obtient ainsi 45 g de produit recherché que l'on utilise tel quel dans le stade suivant.

Stade C : Cis ( $\pm$ ) 6-[[2-(2,4 dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine.

On refroidit à 10°C, 45 g du produit préparé au stade précédent en solution dans 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. On ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'une solution renfermant 50 g de glace et 50 cm<sup>3</sup> d'une solution acide chlorhydrique 12N. On agite le mélange réactionnel pendant 4 heures. On concentre sous pression réduite. On reprend à l'acétate d'éthyle. On obtient un produit que l'on reprend dans l'éther éthylique. On triture le produit obtenu, essore, rince et sèche. On obtient 60,8 g de produit que l'on verse dans 250 cm<sup>3</sup> d'eau. On refroidit et coule 50 cm<sup>3</sup> d'une solution d'ammoniaque à 28 %. On agite une demi-heure et ajoute 150 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 30 minutes, extrait au chlorure de méthylène, lave, sèche, filtre et concentre. On obtient 35,68 g de produit recherché.

PREPARATION 3 : 3-[4-[2,4-dihydro-2-((1S,2R)-2-hydroxy-1-méthylpropyl)-3-oxo-3H-1,2,4-triazol-4-yl]phényl]-2(E)-propénal.

Stade A : 1,1-dioxyde de (4R,5R)-4,5-diméthyl-1,3,2-dioxathiolane

On porte au reflux pendant 30 minutes, un mélange de 0,45 g de 2,3-butanediol, 5 ml de tétrachlorure de carbone et 0,44 ml de chlorure de thionyle (SOCl<sub>2</sub>). On amène à 0°C et

ajoute 5 ml d'acétonitrile, 1,5 mg de  $\text{RuCl}_3$  et 1,6 g de  $\text{NaIO}_4$ . On maintient sous agitation à la température ambiante pendant 2 heures. On extrait à l'éther éthylique, lave à l'eau avec une solution de carbonate acide de sodium, au chlorure de sodium. On sèche, filtre et évapore à sec. On obtient 0,6 g de produit que l'on reprend avec un mélange de 10 ml de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 7 mg de chlorure de ruthénium ( $\text{RuCl}_3$ ), 1,6 g de périodate de sodium ( $\text{NaIO}_4$ ) et 1 ml d'eau. On agite 2 heures à la température ambiante, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche, filtre et évapore à sec. On reprend au chlorure de méthylène, filtre et évapore à sec. On obtient 0,539 g de produit recherché.

Stade B : 2,4-dihydro-2-((1S,2R)-2-hydroxy-1-méthylpropyl)-4-(4-iodophényl)-3H-1,2,4-triazol-3-one.

On porte à  $110^\circ\text{C}$  pendant 2 heures 30 un mélange de 0,861 g de 2,4-dihydro-4-(4-iodophényl)-3H-1,2,4-triazol-3-one (stade C de la préparation 1), 8 ml de méthylisobutylcétone, 0,829 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 86 mg d'Aliquat 336 et 0,913 g de produit du stade précédent. On laisse revenir à la température ambiante, ajoute de l'eau, décante, lave à l'eau. On évapore à sec, reprend avec 6 ml d'une solution d'acide bromhydrique (32%). On porte 2 heures à  $50^\circ\text{C}$  et laisse revenir à la température ambiante. On extrait au chlorure de méthylène. On sèche, filtre et évapore à sec. On obtient 0,316 g de produit recherché.

Stade C : 3-[4-[2,4-dihydro-2-((1S,2R)-2-hydroxy-1-méthylpropyl)-3-oxo-3H-1,2,4-triazol-4-yl]phényl]-2(E)-propénoate de méthyle.

En opérant comme précédemment (Stade E préparation 1), on a obtenu le produit recherché.

Stade D : 2,4-dihydro-2-((1S,2R)-2-hydroxy-1-méthylpropyl)-4-[4-(3-hydroxy-1(E)-propényl)phényl]-3H-1,2,4-triazol-3-one.

En opérant comme précédemment (Stade F préparation 1), on a obtenu le produit recherché.

Stade E : 3-[4-[2,4-dihydro-2-((1S,2R)-2-hydroxy-1-méthylpropyl)-3-oxo-3H-1,2,4-triazol-4-yl]phényl]-2(E)-propénal.

En opérant comme précédemment (Stade G préparation 1), on a obtenu le produit recherché.



**PREPARATION 4 : (E)-2-[3-(4-chlorophényl)-2-propényl]-1,2,3,4-tétrahydro-6-isoquinolinol.**

On agite pendant 36 heures à 25°C un mélange de 2 g de 1,2,3,4- tétrahydro-6-isoquinolinol et 2,5 g de (E)-1-chloro-4-[3-chloro-1-propényl]-benzène, 2 g de carbonate de potassium et 50 ml de DMF. On chasse le DMF sous pression réduite. On reprend le résidu dans un mélange de chlorure de méthylène et d'eau. On filtre et obtient 2,5 g de produit recherché. F = 233-234°C.

10 **PREPARATION 5 : trans (±)-2-(4-chlorophényl)-cyclopropane carboxaldéhyde.**

On ajoute 8,1 ml de triéthylamine dans une solution de 1,4 g de trans (±)-2-(4-chlorophényl)-cyclopropane éthanol et 7 ml de DMSO. On ajoute à une température inférieure ou égale à 25°C, 3,2 g d'une solution de pyridine SO<sub>3</sub>. On maintient sous agitation et verse dans un mélange eau-glace. On extrait à l'éther. On sèche et concentre. On chromatographie sur silice en éluant avec le mélange hexane-acétate d'éthyle 6-2. On obtient 76 mg de produit recherché.

20 **PREPARATION 6 : Cis (±) 6-[[2-(2,4 dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-2-[3-tributylstannyl)-2(E)-propényl]-isoquinoléine**  
**Stade A : 3-(tributylstannyl)-2(E)-propen-1-ol**

On dissout 12 g de 3-(tributylstannyl)-2(E)-propenoate de méthyle dans 100 ml de THF. On refroidit à -78°C, on ajoute 67 ml d'hydrure de dibutylaluminium. On porte la température à 0°C, coule dans le méthanol, ajoute de l'eau et agite une nuit. On filtre les sels d'aluminium, lave à l'acétate d'éthyle, décante les phases organiques, sèche, concentre. On obtient 9 g de produit que l'on purifie par chromatographie en éluant avec le mélange hexane acétate d'éthyle 8/2. On obtient 7,25 g du produit recherché.

**Stade B : (3-bromo-1-(E)-propényl)tributyl-stannane**

On coule goutte à goutte en 30 minutes à 0°C une solution de 5,5 g de triphénylphosphine dans 10 ml de chlorure de méthylène dans une solution renfermant 5,2 g de du produit obtenu au stade A dans 50 ml de chlorure de méthylène et 6 g de tétrabromure de carbone. On maintient une

heure à 0°C. On verse sur l'eau et extrait au chlorure de méthylène, on sèche, chromatographie sur silice en éluant à l'heptane et obtient 5,06 g de produit recherché.

Stade C : Cis (±) 6-[[2-(2,4 dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-2-[3-tributylstannyl]-2(E)-propényl]-isoquinoléine.

On coule goutte à goutte sous agitation et atmosphère d'azote une solution de 5,06 g de produit préparé précédemment et 20 ml d'acétone, dans un mélange comprenant 5,68 g de Cis (±) 6-[[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxolan-4-méthyl]-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine préparé selon le brevet n° WO 0020413, 1,5 g d'Ag<sub>2</sub>O, 100 ml d'acétone et 50 ml de DMF. On maintient une nuit à la température ambiante. On filtre, reprend à l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, purifie par chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène, méthanol (95-5)). On obtient 6,66 g de produit recherché.

EXEMPLE 1 : 2,4-dihydro-4-[4-[3-[6-[[ (cis)-2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-2-isoquinoleinyl]-1(E)-propényl]-phényl]-2-(1-méthylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-one.

On agite pendant 1 heure à la température ambiante un mélange de 0,325 g de produit de la préparation 2, 5 ml de méthanol, 0,23 g de produit de la préparation 1 et 121 µl d'acide acétique. On ajoute 0,067 g de NaBH<sub>3</sub>CN. On agite 3 heures à la température ambiante. On reprend avec un mélange de chlorure de méthylène et d'eau. On ajoute 0,4 ml d'ammoniaque. On décante, extrait au chlorure de méthylène, sèche, filtre et évapore à sec. On obtient 0,594 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène-isopropanol-ammoniaque (94-6-0,3). On obtient 0,194 g de produit recherché.

SM : M<sup>+</sup>H<sup>+</sup> = 715, 460, 256, 200.

EXEMPLE 2 : 4-[4-[3-[6-[[ (cis)-2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-2-isoquinoleinyl]-1(E)-propényl]phényl]-2-((1S,2R)-2-hydroxy-1-méthylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-one

En opérant comme à l'exemple 1, à partir du produit de

la préparation 3, on a obtenu le produit recherché.

EXEMPLE 3 : cis-2-[3-(4-chlorophényl)-2(E)-propényl]-6-[[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-5-isoquinoléine-amine.

Stade A :

3 g de (E)-2-[3-(4-chlorophényl)-2-propényl]-1,2,3,4-tétrahydro-6-isoquinolinol sont mis en suspension dans 20 ml d'éthanol. On ajoute 4,12 g de nitrate ferrique hydratée Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9H<sub>2</sub>O et chauffe à 40°C pendant une nuit. On hydrolyse la réaction avec de l'eau et HCl, 1N. On filtre le précipité et extrait les phases aqueuses résultantes avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. On réunit le précipité et l'extrait sec et chromatographie le tout sur silice en éluant avec le mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-iPrOH (95-5) pour séparer les isomères 5 et 7 nitro. On obtient 2,9 g du produit.

Stade B : cis-2-[3-(4-chlorophényl)-2(E)-propényl]-6-[[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-méthoxy]-5-nitro-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

On chauffe à 80°C pendant 8 heures 240 mg de produit du stade A et 372,5 mg de toluènesulfonate de cis-(±)-2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxolan-4-méthanol, 24 ml de méthylisobutylcétone, 290 mg de carbonate de potassium, 74,5 mg d'Aliquat 336 et 240 ml d'eau. On laisse refroidir, filtre et rince. On concentre le filtrat sous pression réduite et obtient une huile que l'on purifie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène-isopropanol (94-6). On obtient 400 mg du produit recherché.

Stade C : cis-2-[3-(4-chlorophényl)-2(E)-propényl]-6-[[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-5-isoquinoléine-amine.

On chauffe à 80°-85°C pendant 8 heures un mélange de 4,51 g de produit du stade précédent, 30 ml d'éthanol, 33 g de FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O, 210 ml d'eau et 130 ml d'ammoniaque concentré à 20%. On filtre, rince à l'acétate d'éthyle, triture le solide à l'acétate d'éthyle et au carbonate acide de potassium et

filtre. On décante et sèche. On obtient 4,2 g de produit recherché brut que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -iPrOH- $\text{NH}_3$  (92-0,8-0,3) et obtient 2,42 g de produit recherché. SM :  $\text{M}^+\text{H}^+ = 625$ .

5 EXEMPLE 4 : cis-7-chloro-2-[3-(4-chlorophényl)-2(E)-propényl]-6-[[2-(2,4-dichlorophényl)-2(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxan-4-yl]-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine.

On introduit 328 mg de composé de l'exemple précédent  
10 (stade B) dans un mélange de 3 ml d'une solution aqueuse à 20% de  $\text{TiCl}_3$  et 5 ml de méthanol. On agite 15 heures à la température ambiante, verse sur du carbonate acide de sodium, évapore le méthanol et extrait au chlorure de méthylène. On chromatographie sur silice en éluant avec le toluène-  
15 isopropanol (92-8) à 0,1% d'ammoniaque. On isole 117 mg de produit recherché. SM :  $\text{M}^+\text{H}^+ = 659$  (4 Cl).

EXEMPLE 5 : cis-1-[2-[3-(4-chlorophényl)-2(E)-propényl]-6-[[2-(2,4-dichlorophényl)-2(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléinyl]-2-  
20 pyrrolidinone.

On maintient sous agitation à la température ambiante pendant 24 heures un mélange de 125 mg de produit de l'exemple 3, 1 ml de chlorure de méthylène, 40 mg de  $\text{ClCO}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$  et 30 mg de DMAP dans 1 ml de chlorure de  
25 méthylène. On verse sur un mélange de carbonate acide de potassium et d'acétate d'éthyle. On obtient 160 mg de produit brut, après une chromatographie, on obtient 80 mg de produit recherché. SM :  $\text{M}^+\text{H}^+ = 694$ .

EXEMPLE 6 : cis-2-[3-(4-chlorophényl)-2(E)-propényl]-6-[[2-(2,4-dichlorophényl)-2(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-7-isoquinoléinamine.  
30

Stade A : cis-2-[3-(4-chlorophényl)-2(E)-propényl]-6-[[2-(2,4-dichlorophényl)-2(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-méthoxy]-7-nitro-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine.

35 En opérant comme à l'exemple 3, on obtient le produit recherché.  $R_f = 0,35$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -isopropanol 95-5).

Stade B : cis-2-[3-(4-chlorophényl)-2(E)-propényl]-6-[[2-(2,4-dichlorophényl)-2(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxolan-

4-yl]-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-7-isoquinoléine.

En opérant comme à l'exemple 3 à partir du produit du stade précédent, on a obtenu le produit recherché.

**EXEMPLE 7 :** cis-2-[3-(4-chlorophényl)-2(E)-propényl]-6,7-bis-  
5 [[2-(2,4-dichlorophényl)-2(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine.

En opérant comme précédemment à partir de la 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine 6,7-diol, on obtient le (E)-2-[3-(4-chlorophényl)-2-propényl]-1,2,3,4-tétrahydro-5,6-iso-  
10 quinoléin-diol que l'on condense avec le toluènesulfonate de cis-2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxolan-4-méthanol pour obtenir le produit recherché.

R<sub>f</sub> = 0,37 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-méthanol 9-1).

**EXEMPLE 8 :** cis-2-[2-trans-(4-chlorophényl)-cyclopropyl]-  
15 méthyl]-6-[[2-(2,4-dichlorophényl)-2(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine.

On agite pendant 15 minutes à la température ambiante un mélange de 76,5 mg de produit de la préparation 5, 175 mg du  
20 produit de la préparation 2, 76 ml d'acide acétique, 3 ml de méthanol. On ajoute 27 mg de cyanoborohydrure de sodium (NaBH<sub>3</sub>CN). On agite pendant 15 heures. On amène le pH à 8,9 avec de l'ammoniaque, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et concentre. On obtient un produit que l'on  
25 chromatographie sur silice en éluant avec le mélange hexane-acétate d'éthyle (8-2). On concentre et obtient 123 mg de produit recherché.

SM : M<sup>+</sup>H<sup>+</sup> = 624, 460, 165.

**EXEMPLE 9 :** cis-2-[3-[4-[(2-méthoxyéthoxy)méthoxy]phényl]-  
30 2(E)-propényl]-6-[[2-(2,4-dichlorophényl)-2(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine.

On ajuste à pH = 6 par addition de 250 ml d'acide acétique, une solution comprenant 2,3 g de produit obtenu  
35 comme à la préparation 2 et 1,3 g de 3-[4-[(2-méthoxyéthoxy)méthoxy]phényl]-2(E)-propenal dans 40 ml de méthanol. On ajoute ensuite 930 mg de cyanoborohydrure de sodium et agite 16 heures à température ambiante. On concentre sous pression

réduite, reprend dans l'acétate de sodium, lave avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, sèche et concentre à sec sous pression réduite.

- 5 On recueille 4,1 g de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  93-7) et obtient 2,52 g de produit attendu.

rf = 0,30 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  93-7).

- EXEMPLE 10** : cis-4-[3-[6-[[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxan-4-yl]-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-2-isoquinoléinyl]-1(E)-propényl]-phénol.

- On refroidit à 0°C 2 g du produit obtenu à l'exemple 9 dans 20 ml de chlorure de méthylène et ajoute 20 ml d'acide trifluoroacétique. On maintient 30 mn sous agitation à 0°C puis 30 mn à température ambiante. On concentre à sec sous pression réduite, reprend le résidu par du chlorure de méthylène, ajoute 20 ml d'eau, refroidit à 0°C, ajoute de l'ammoniaque concentré jusqu'à pH = 10, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche, élimine les solvants sous pression réduite et recueille 1,81 g de produit attendu utilisé tel quel pour le stade suivant.

rf = 0,40 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Méthanol}$  90-10).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :

- 2,81 (m) 2H :  $\underline{\text{CH}_2}$  en 10 ; 2,89 (m) 2H :  $\underline{\text{CH}_2}$  en 9 ; 3,25 (dd) 25 3,68 (dd) 2H - 3,74 (dd) 3,86 (dd) 2H :  $\text{O}\underline{\text{CH}_2}\text{-CH-}\underline{\text{CH}_2}\text{-O}$  ; 4,36 (m) 1H :  $\text{O}\underline{\text{CH}_2}\text{-}\underline{\text{CH}}\text{-CH}_2\text{-O}$  ; 4,41 4,52 AB 2H : N- $\underline{\text{CH}_2}$ -Cq ; 3,31 (dl) 2H : N- $\underline{\text{CH}_2}\text{-CH=CH-}\Phi$  ; 6,10 (td) 1H : N- $\underline{\text{CH}_2}\text{-}\underline{\text{CH}}\text{=CH-}\Phi$  J=6,5 16HZ ; 6,48 (dl) 1H : N- $\text{CH}_2\text{-CH=}\underline{\text{CH}}\text{-}\Phi$  J=16HZ ; 3,65 (sl) 2H :  $\underline{\text{CH}_2}$  en 2 ; 6,54 (d) 1H : H7 ; 6,60 (dd) 1H : H5 ; 6,90 (d) 30 1H : H4 ; 6,79-7,12 AA'BB' O- $\Phi$  ; 7,47 (d) 1H : Ha ; 7,27 (masq) : Hb ; 7,61 (d) 1H : Hc ; 7,58 (s) 1H : H2' ; 7,00 (d) 1H : H4' et H5'.

- EXEMPLE 11** : phosphate de mono[cis-4-[3-[6-[[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxan-4-yl]-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-2-isoquinoléinyl]-1(E)-propényl]-phényle] et de bis(phénylméthyle).

On refroidit à 0°C une solution comprenant 592 mg de produit obtenu à l'exemple 10 dans 20 ml de chlorure de

méthylène puis ajoute 960  $\mu$ l de tétrachlorure de carbone, 24 mg de diméthylaminopyridine et 732  $\mu$ l de diisopropyl éthylamine puis goutte à goutte 628  $\mu$ l de dibenzylphosphite. On maintient 3 heures sous agitation à 0°C et ajoute 20 ml  
 5 d'une solution molaire d'hydrogénophosphate de sodium, laisse revenir à température ambiante, extrait au chlorure de méthylène, lave avec une solution aqueuse de chlorure de sodium et élimine les solvants sous pression réduite. On obtient 725 mg de produit brut que l'on purifie par chroma-  
 10 tographie sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  93-7) et recueille 360 mg de produit pur attendu.  
 $\text{rf} = 0,35$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  93-7).

**EXEMPLE 12** : phosphate de [cis-4-[3-[6-[[2-(2,4-dichloro  
 phényl)-2-(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxan-4-yl]-  
 15 méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-2-isoquinoléinyl]-1(E)-propényl]-  
 phényle] (sel de trifluoroacétate).

On agite 5 heures à température ambiante 360 mg de produit obtenu à l'exemple 11 dans 5 ml de chlorure de méthylène et 5 ml d'acide trifluoroacétique. On élimine les  
 20 solvants sous pression réduite et récupère 352 mg de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$  40-60-0,03) et obtient après lyophilisation 118 mg de produit attendu et 26 mg de l'intermédiaire monobenzylé phosphate de mono[cis-4-[3-[6-[[2-(2,4-dichloro  
 25 phényl)-2-(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxan-4-yl]-  
 méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-2-isoquinoléinyl]-1(E)-propényl]-  
 phényle] et de mono(phénylméthyle) (sel de trifluoroacétate)

• produit attendu

$\text{rf} = 3,70$  ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$  40-60-0,03)

30 • produit monobenzylé

$\text{rf} = 5,08$  ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  40-60)

RMN (DMSO) du produit attendu.

3,10 (t) 3,46 (masqué) :  $\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2$  ; 4,66 (s) :

$\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}$  : 3,96 (m)  $\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}=\text{CH}-$  :  $\Delta\text{E}$  ; 6,30 (dt) :

35  $\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-$  ; 6,85 (d,  $J=16$ ) :  $\text{CH}_2-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-$  ; 3,72 (m) 3,94 (m) :

$\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$  ; 4,38 (m) :  $\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{O}$  ; 3,75 (m) 3,84

(m) :  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}$  ; 7,45 (dd) 7,61 (d) 7,64 (d) : dichlo-

rrophényl ; 7,12 (sl) 7,23 (sl) 8,10 (sl) : CH imidazole ;

4,29 (s) : N-CH<sub>2</sub> ; 6,79 (dd) 6,82 (d) 7,14 (d) et 7,20 7,46 : CH des noyaux phényle.

**EXEMPLE 13** : sulfonate de mono[cis-4-[3-[6-[[2-(2,4-dichloro phényl)-2-(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxan-4-yl]-

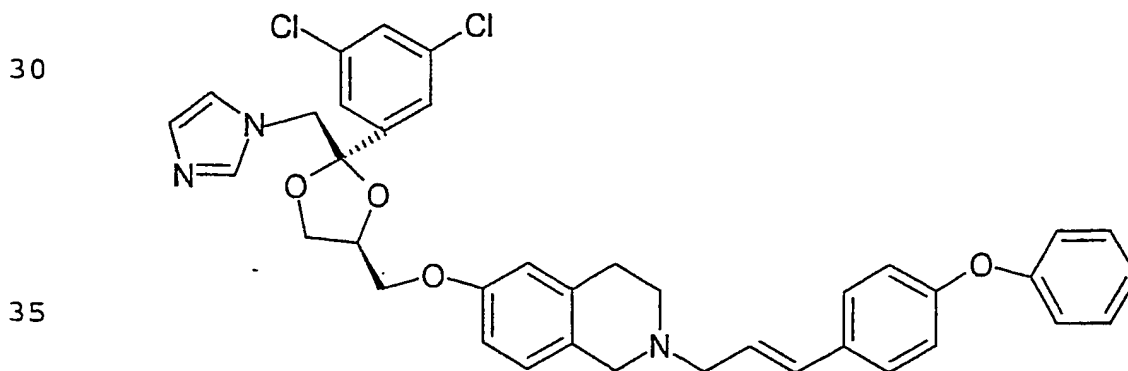
5 méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-2-isoquinoléinyl]-1(E)-propényl]-phényle] (sel de N,N-diéthyléthanamine).

On agite 16 heures à température ambiante 236 mg de produit obtenu comme à l'exemple 10 dans 4 ml de diméthylformamide en présence de 1 ml de pyridine et 1,5 g de sulfure de  
10 trioxyde de N,N-diméthylformamide complex. On ajoute ensuite 20 ml d'éther, élimine la phase surnageante et ajoute de nouveau 20 ml d'éther. On agite quelques minutes, essore le précipité et récupère 680 mg de produit brut que l'on purifie  
15 87-13-1). On obtient 239 mg de produit attendu  
rf = 0,40 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/TEA 87-13-1).

RMN : (CDCl<sub>3</sub>)

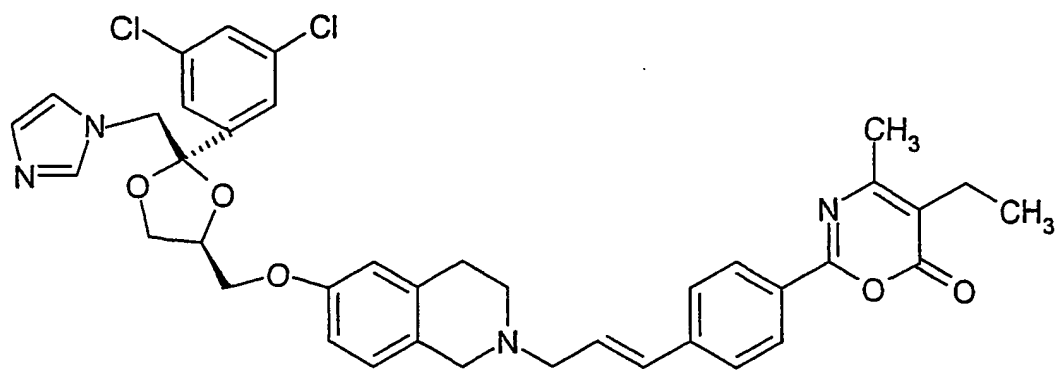
1,27 (t) : N-(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> ; 2,98 (q) : N-(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> ; 3,31 (dl)  
2H : N-CH<sub>2</sub>CH=CH-Φ ; 6,26 (td) 1H : N-CH<sub>2</sub>-CH=CH-Φ J=16 6,5 HZ ;  
20 6,56 (dd) 1H : N-CH<sub>2</sub>-CH=CH-Φ J=16 HZ ΔE ; 3,32 (m) 3,72 (dd)  
2H - 3,75 (dd) 3,88 (dd) 2H : O-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-O ; 4,35 (m) 1H :  
O-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-O ; 4,40 4,51 AB 2H : N-CH<sub>2</sub>-Cq ; 3,60 (sl) 2H :  
CH<sub>2</sub> en 2 ; 7,25 (dd) 1H : H<sub>b</sub> ; 7,46 (d) 1H : H<sub>a</sub> ; 7,50 (sl)  
1H : H<sub>2</sub>' ; 7,57 (d) 1H : H<sub>c</sub> ; 6,61 (dd) 1H : H<sub>5</sub> ; 6,57 (sl)  
25 1H : H<sub>7</sub> ; 6,97 (dl) 2H : H<sub>4</sub>' et H<sub>5</sub>' ; 6,92 (d) 1H : H<sub>4</sub> ; 7,34  
(m) 4H : Φ 2,77 (tl) 2H : CH<sub>2</sub> en 9 ; 2,91 (tl) 2H : CH<sub>2</sub> en 10.

En opérant comme précédemment, on a préparé les produits suivants :

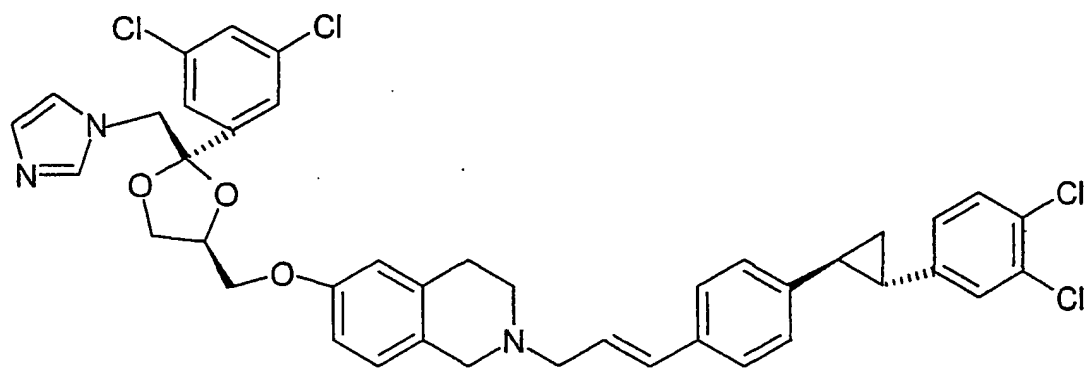




5

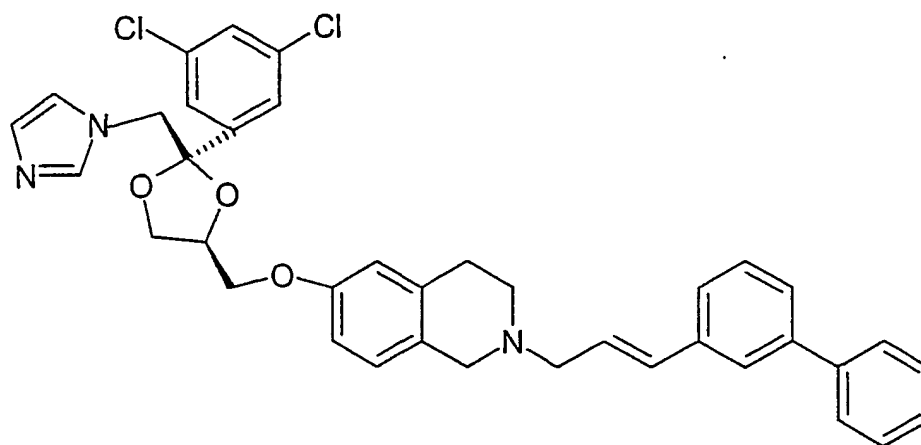


10



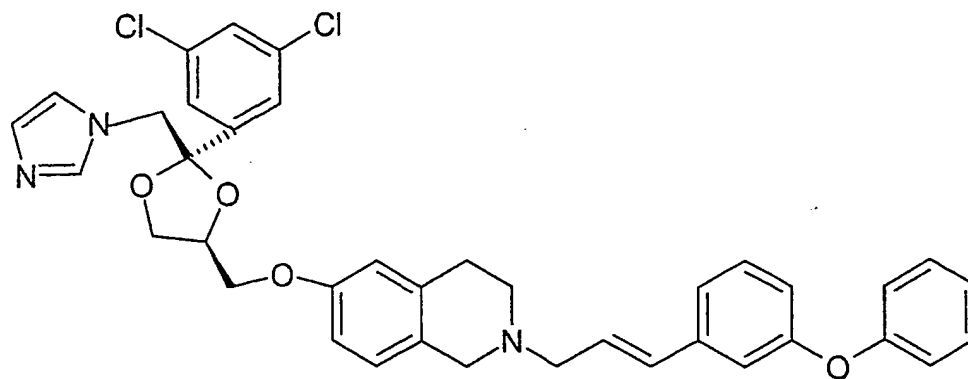
15

20



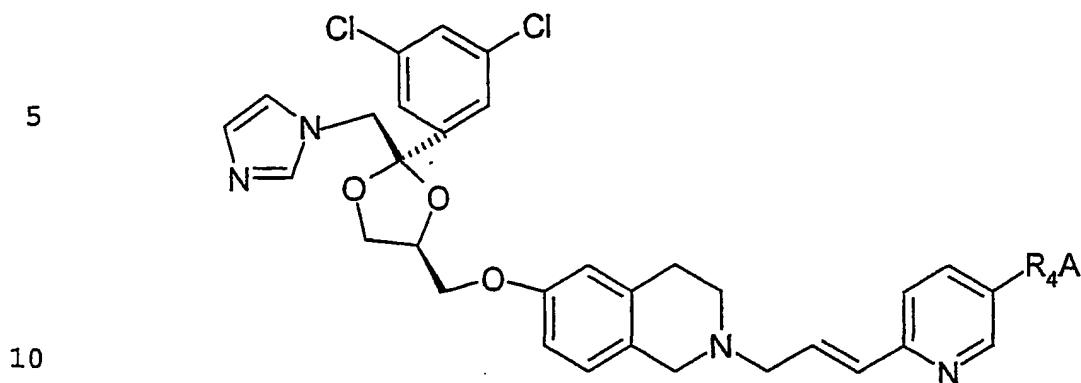
25

30



35

En opérant comme précédemment, on a préparé les produits suivants :

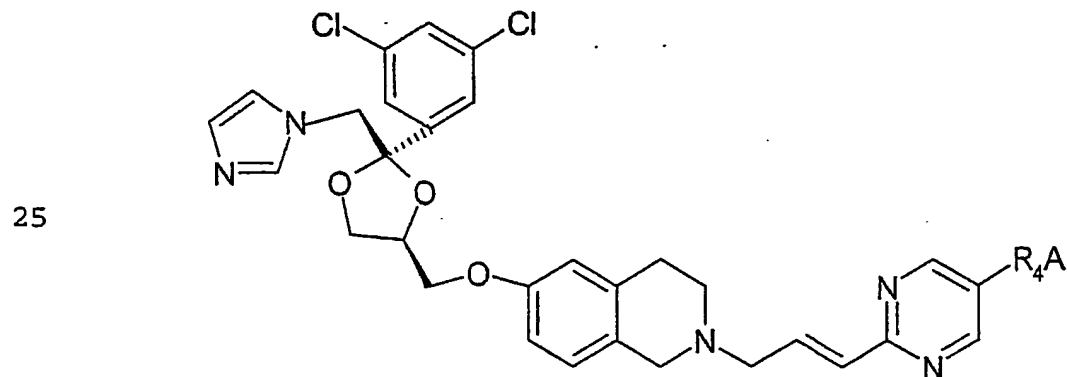


R<sub>4</sub>A prenant par exemple la valeur



On a préparé également les produits répondant à la

20 formule



### 30 Compositions pharmaceutiques

On a préparé des composés renfermant

Produit de l'exemple 1

50 mg

Excipient q.s.p.

1 g

Détail de l'excipient: amidon, talc, stéarate de magnésium.

### 35 Activité biologique

Activité antifongique du produit de l'exemple 1 ou produit P.

On utilise des souris femelles pesant de 18 à 22 g. On leur

administre dans la veine de la queue une quantité de *Candida Albicans* 44858 à raison de  $10^6$  CFU par souris (CFU : unité formant des colonies). On sépare les souris en 5 lots de 5 souris et on les traite de la façon suivante :

- 5 Une heure après l'infection
  - groupe 1 : les souris sont traitées avec le produit P 25mg/kg par voie orale
  - groupe 2 : les souris sont traitées avec le produit P par voie intrapéritonéale à raison de 25mg/kg
- 10 - groupe 3 : les souris sont traitées avec le fluconazole (25mg/kg par voie orale).
- groupe 4 : les souris sont traitées avec le fluconazole (25mg/kg par voie intrapéritonéale).
- groupe 5 : les souris ne reçoivent aucun traitement
- 15 antifongique.

Pendant une période de 22 jours, on compte les souris mortes.

#### Conclusion

- 20 Le produit à la dose utilisée dans les 2 modes d'administration utilisés présente une excellente activité.

De plus l'essai a été effectué avec une administration sous ordre que ceux obtenus avec le fluconazole.

- 25 Les mêmes traitements sont également efficaces dans le "modèle topique" avec les fungis dermiques par exemple trichophyton et dans le modèle sublétales.

#### Concentration minimale inhibitrice (CMI)

- 30 Des cellules de *Candida albicans* sont préparées comme indiqué dans Journal of Antimicrobial chemotherapy 38, 579-587, lavées 3 fois avec une solution 0,1 M de phosphate et utilisées immédiatement pour déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI).

Les CMI sont déterminés par la modification d'une plaque microtitré selon la méthode standard du Comité National des standards cliniques de laboratoire.

- 35 On utilise comme milieu RPMI-1640, et de la L-glutamine tamponnée à pH7 avec une solution 0,15 M de MOPS (acide 3-[N-morpholino]propane sulfonique). On ajoute les cellules de *Candida albicans* ( $1,5 \times 10^3$  cellules/ml) dans les puits d'une

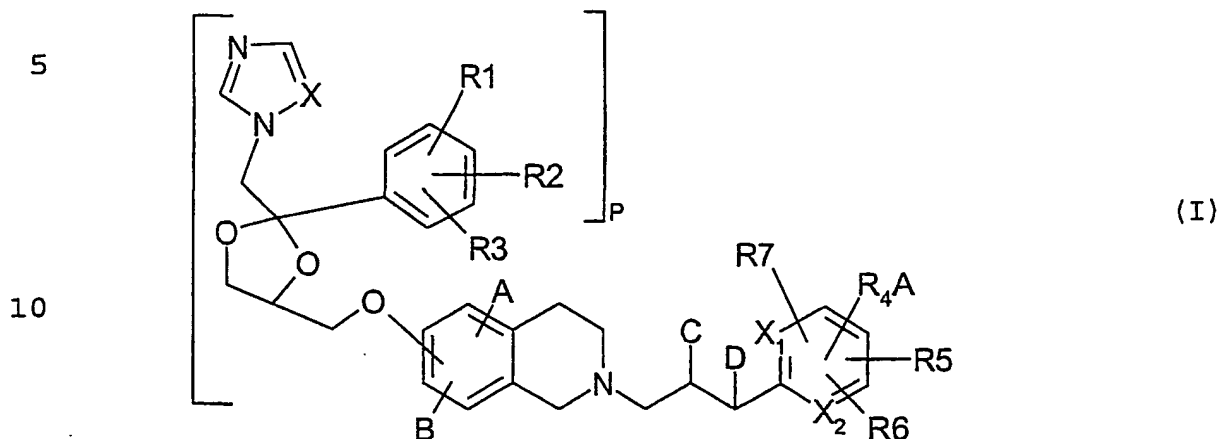
plaque de 96 puits contenant RPMI-1640 et les dilutions d'agents antifongiques. On fait la lecture des résultats 48 heures après incubation à 35°C et on détermine la CMI ou concentration minimale inhibitrice qui inhibe la croissance  
5 des cellules du *Candida albicans*.

#### Concentration minimale fongicide

Après la lecture à 48 heures des CMI, on secoue les plaques et retire 10µL d'aliquot des puits que l'on place sur des disques rectangulaires contenant du dextrose agar. Les  
10 plaques sont incubées pendant 48 heures à 35°C ; La concentration minimale fongicide et la concentration de l'agent antifongique à laquelle le nombre d'unité formant des colonies est zéro.

Revendications

1) Sous toutes les formes stéréoisomères possibles, ainsi que leurs mélanges, les composés de formule (I) :



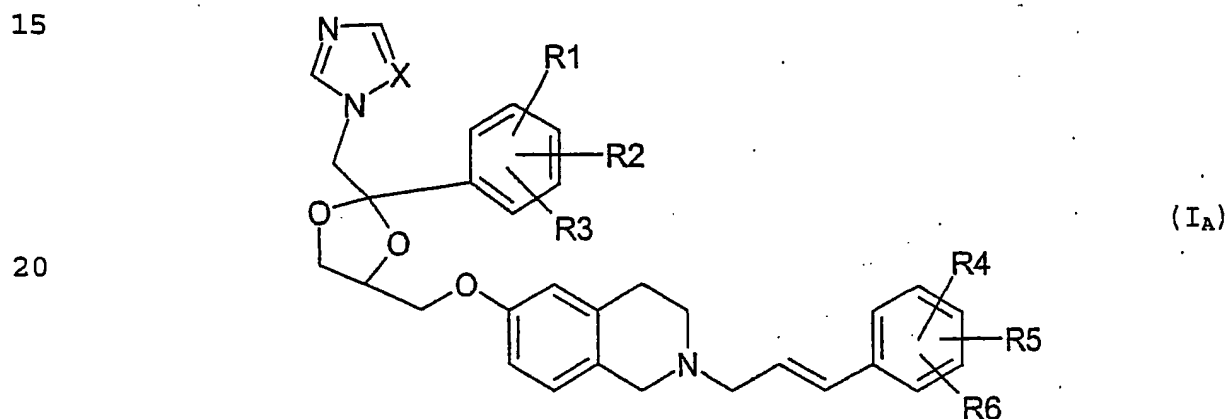
dans lesquels

- 15 . p représente le nombre 1 ou 2,  
 . X, X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> identiques ou différents représentent un atome d'azote ou un radical CH=,  
 . R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> identiques ou différents l'un de l'autre en position quelconque sur les cycles qui les  
 20 portent, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, O-alkyle, S(O)<sub>n</sub>-alkyle, alkényle, O-alkényle, S(O)<sub>n</sub>-alkényle, alkynyle, O-alkynyle, S(O)<sub>n</sub>-alkynyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes  
 25 d'halogène, n représentant le nombre 0, 1 ou 2, ou représentent un radical NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> ou C≡N, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> d'une part et R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> d'autre part pouvant former des cycles deux à deux,  
 . R<sub>7</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical OH, OSO<sub>3</sub>H ou OPO(OH)<sub>2</sub>,  
 30 . R<sub>4</sub>A représente un radical R<sub>4</sub> pouvant prendre l'une des valeurs indiquées ci-dessus pour R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> ou R<sub>6</sub>, et pouvant également représenter un hétérocycle non substitué ou substitué, un groupement aryle ou O-aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone non substitué ou substitué, un  
 35 cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone non substitué ou substitué par un aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et pouvant également représenter une chaîne oxygénée ou azotée reliée au noyau

phényle ou hétéroaryle par un atome d'oxygène ou d'azote,

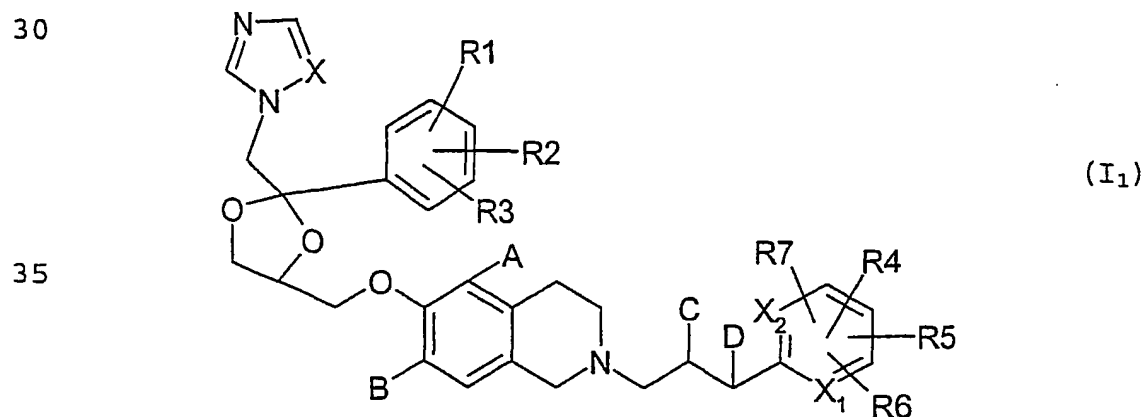
A et B identiques ou différents l'un de l'autre  
représentent un atome d'hydrogène ou une chaîne oxygénée ou  
azotée reliée au noyau phényle par un atome d'oxygène ou  
5 d'azote,

C et D identiques ou différents l'un de l'autre  
représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical  
alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone éventuellement  
substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou forment  
10 ensemble avec les carbones qui les portent un cycle éventuel-  
lement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un ou  
plusieurs radicaux alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de  
carbone ou forment ensemble une double liaison, à  
l'exclusion des composés répondant à la formule (IA) :



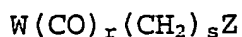
25 dans lesquels les divers substituants conservent leur  
signification précédente, ainsi que leurs sels d'addition  
avec les acides.

2) Les composés de formule générale (I) définie à la  
revendication 1, répondant à la formule :

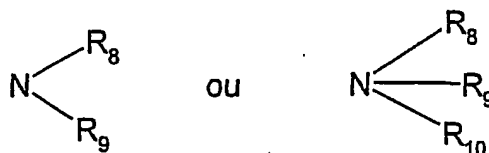


dans laquelle X, X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> identiques ou différents représentent un atome d'azote ou un radical -CH=, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> identiques ou différents étant en position quelconque sur les cycles qui les portent.

- 5 3) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1 ou 2, dans lesquels X, X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> représentent un radical -CH=.
- 4) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1, 2 ou 3, dans lesquels X représente un radical CH= et soit X<sub>1</sub>, soit X<sub>2</sub> représente un atome d'azote.
- 10 5) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lesquels R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent un atome d'halogène.
- 6) Les composés de formule (I) définis à l'une des revendications 1 à 4, dans lesquels R<sub>4</sub> est un atome d'halogène.
- 15 7) Les composés de formule (I) définis à la revendication 5 ou 6, dans lesquels l'halogène est un atome de chlore.
- 8) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lesquels R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène.
- 20 9) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lesquels C et D forment une double liaison.
- 10) Les composés de formule (I) définis à la revendication 9, dans lesquels la géométrie de la double liaison est E.
- 25 11) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans lesquels le radical dioxoxaryle est en position cis.
- 12) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 8 dans lesquels R<sub>7</sub> représente un
- 30 radical OH, OSO<sub>3</sub>H ou OPO(OH)<sub>2</sub>.
- 13) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 12, dans lesquels A ou B ne représente pas un atome d'hydrogène.
- 14) Les composés de formule (I) définis à la revendication
- 35 13, dans lesquels A ou B représente un radical



dans lequel  $r$  représente le nombre 0 ou 1,  $s$  représente un nombre entier variant de 0 à 6,  $W$  représente un atome d'oxygène ou un radical  $-N(R_{11})-$ ,  $R_{11}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,  $R_{11}$  pouvant également former un cycle avec l'atome d'azote qui le porte et un autre atome de la chaîne  $(CO)_r(CH_2)_s-Z$ ,  $Z$  représente un atome d'hydrogène, un radical  $SO_3H$  ou  $OSO_3H$ ,  $PO(OH)_2$  ou  $OPO(OH)_2$ , ou  $CO_2H$  ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux ou sels d'amines de ces radicaux, ou un radical



$R_8$  et  $R_9$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,  $R_{10}$  représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,  $R_8$  et  $R_9$  pouvant former un cycle renfermant éventuellement un autre hétéroatome, et étant éventuellement substitué, ou bien  $Z$  représente un radical hétérocyclique éventuellement substitué.

15) Les composés de formule (I) définis à la revendication 14, dans lesquels  $W$  représente un atome d'azote.

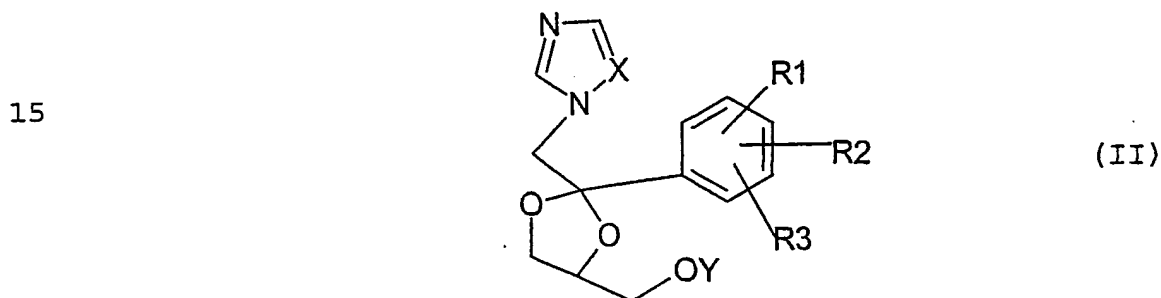
16) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1 dont les noms suivent :

- cis-2-[3-(4-chlorophényl)-2(E)-propényl]-6-[[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-5-isoquinoléineamine,
- cis-2-[3-(4-chlorophényl)-2(E)-propényl]-6-[[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-7-isoquinoléineamine,
- cis-4-[3-[6-[[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxan-4-yl]-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-2-isoquinoléinyl]-1(E)-propényl]-phénol,
- phosphate de [cis-4-[3-[6-[[2-(2,4-dichloro phényl)-2-(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxan-4-yl]-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-2-isoquinoléinyl]-1(E)-propényl]-phényle] (sel de trifluoroacétate,

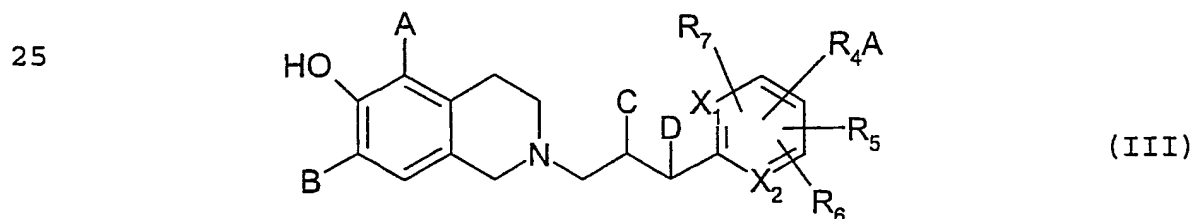


- sulfonate de mono[cis-4-[3-[6-[[2-(2,4-dichloro phényl)-2-(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxan-4-yl]-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-2-isoquinoléinyl]-1(E)-propényl]-phényle] (sel de N,N-diéthyléthanamine).

- 5 17) A titre de médicaments, les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 16, ainsi que leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.
- 18) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament selon la revendication 17.
- 10 19) Procédé de préparation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :

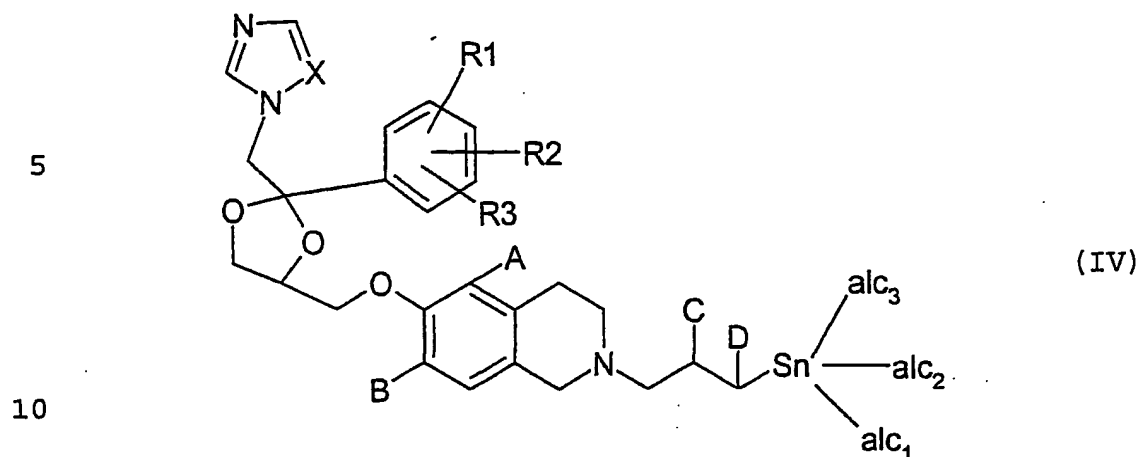


- 20 dans laquelle :
- Y représente un radical mésyle ou tosyle  
et les autres substituants conservent leur signification précédente à l'action d'un composé de formule (III)



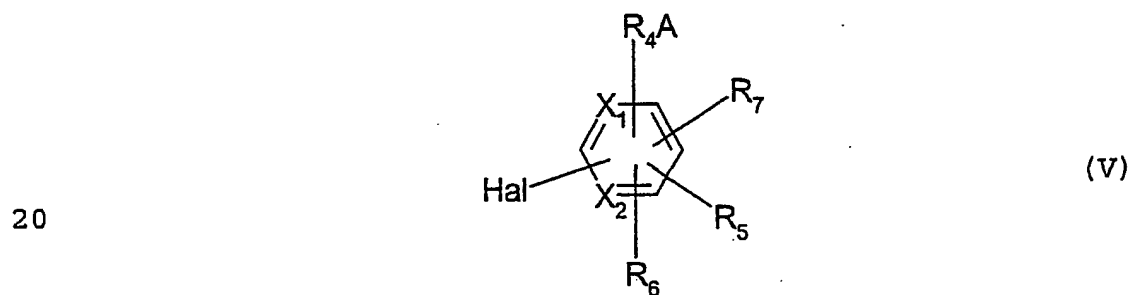
- 30 dans laquelle les différents substituants conservent leur précédente signification, pour obtenir le composé de formule (I) correspondant, que l'on soumet si désiré à l'action d'un agent de réduction, de substitution, d'addition ou à l'action d'un acide pour obtenir le composé désiré.
- 35 20) A titre de produits chimiques nouveaux, les composés de formule (III) définis à la revendication 19.
- 21) Procédé de préparation des composés de formule (I) définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on

soumet un composé de formule (IV) :



dans laquelle  $\text{alc}_1$ ,  $\text{alc}_2$  et  $\text{alc}_3$  représentent un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  et  $\text{X}$  conservent leur signification précédente, à l'action d'un

15 composé de formule (V) :

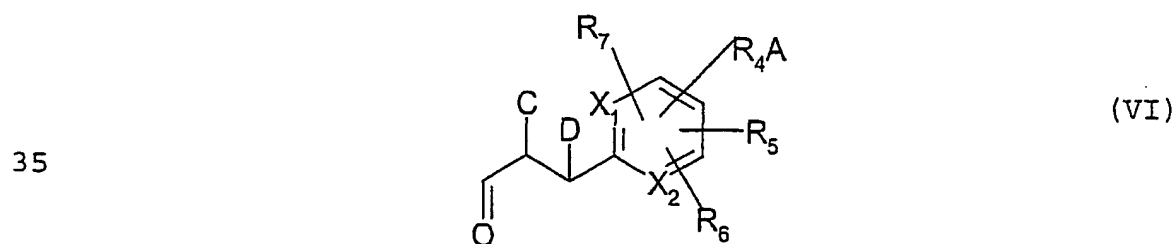


dans lesquels Hal représente un atome d'halogène et les autres substituants conservent leur signification précédente

25 pour obtenir le composé de formule (I) correspondant, que l'on soumet si désiré à l'action d'un agent de réduction de substitution, d'addition ou à l'action d'un acide pour obtenir le composé désiré.

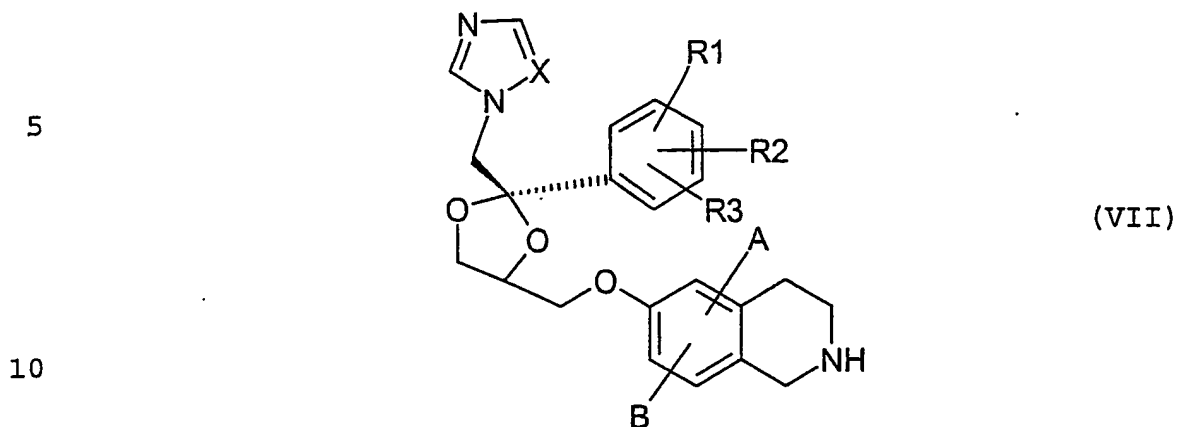
22) Procédé des composés de formule (I) définie à la

30 revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (VI) :



dans laquelle les substituants conservent la même valeur que

dans la revendication 1, à l'action d'un composé de formule (VII) :



dans laquelle les substituants conservent la même valeur que dans la revendication 1, puis à l'action d'un agent réducteur pour obtenir le composé de formule (I) correspondant que l'on soumet si désiré à l'action d'un agent de réduction de substitution, d'addition ou à l'action d'un acide pour obtenir le composé désiré.

23) A titre de produits chimiques nouveaux, les composés de formule (IV) définis à la revendication 21.

24) A titre de produits chimiques nouveaux les composés de formule (VI) définis à la revendication 22.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 7 C07D405/14 C07D217/04 C07C47/457 C07F7/22 A61K31/4725  
 A61P31/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07C C07F A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 121 753 A (HOECHST AG) 17 October 1984 (1984-10-17) claims	1-24
Y	EP 0 050 298 A (HOECHST AG) 28 April 1982 (1982-04-28) claims	1-24
X	M.E. ALONSO ET AL: "Transmission of electronic effects through 2-(donor)-1-(acceptor) cyclopropanes" TETRAHEDRON, (INCL TETRAHEDRON REPORTS), vol. 49, no. 34, 1993, pages 7427-7436, XP002157419 OXFORD GB the whole document	24
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 June 2001

Date of mailing of the international search report

29/06/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly. J

BEST AVAILABLE COPY

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 121 081 A (BASF AG) 10 October 1984 (1984-10-10) page 19 -----	24
Y	US 5 258 544 A (REILLY JR LAURENCE W ET AL) 2 November 1993 (1993-11-02) * colonnes 2, 8-10 * -----	24
Y	EP 0 161 921 A (NAT RES DEV) 21 November 1985 (1985-11-21) ... page 8 -----	24
X	US 2 813 872 A (J. SCHMUTZ) 19 November 1957 (1957-11-19) the whole document -----	20
P,Y	EP 0 992 502 A (HOECHST MARION ROUSSEL) 12 April 2000 (2000-04-12) cited in the application claims -----	1-24

BEST AVAILABLE COPY

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0121753	A	17-10-1984	DE 3308554 A	13-09-1984
			AU 563921 B	30-07-1987
			AU 2549484 A	13-09-1984
			AU 7792587 A	10-12-1987
			DK 147684 A	11-09-1984
			ES 530390 D	01-04-1985
			ES 8504178 A	01-07-1985
			ES 539255 D	16-11-1985
			ES 8601978 A	01-03-1986
			FI 840946 A	11-09-1984
			GR 79518 A	30-10-1984
			JP 59193885 A	02-11-1984
			PT 78220 A,B	01-04-1984
			US 4717724 A	05-01-1988
			ZA 8401757 A	30-01-1985
EP 0050298	A	28-04-1982	DE 3039087 A	19-05-1982
			US 4391805 A	05-07-1983
EP 0121081	A	10-10-1984	DE 3307477 A	06-09-1984
			DE 3307479 A	13-09-1984
			AT 60593 T	15-02-1991
			AU 563979 B	30-07-1987
			AU 2528584 A	06-09-1984
			CA 1271760 A	17-07-1990
			DE 3484023 D	07-03-1991
			DK 135984 A,B,	04-09-1984
			ES 530257 D	01-11-1984
			ES 8500917 A	01-02-1985
			FI 840822 A,B,	04-09-1984
			IL 71110 A	31-03-1988
			JP 1884858 C	10-11-1994
			JP 6004595 B	19-01-1994
			JP 59175470 A	04-10-1984
			NZ 207352 A	11-07-1986
			US 4670454 A	02-06-1987
			ZA 8401576 A	28-11-1984
			CA 1255228 A	06-06-1989
			DD 215458 A	14-11-1984
US 5258544	A	02-11-1993	NONE	
EP 0161921	A	21-11-1985	GB 2158826 A,B	20-11-1985
			GB 2192886 A	27-01-1988
			GB 2192887 A,B	27-01-1988
			JP 60255744 A	17-12-1985
			US 4713392 A	15-12-1987
US 2813872	A		NONE	
EP 992502	A	12-04-2000	FR 2785286 A	05-05-2000
			FR 2797873 A	02-03-2001
			AU 5989299 A	26-04-2000
			WO 0020413 A	13-04-2000
			JP 2000154186 A	06-06-2000
			US 6140340 A	31-10-2000

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 C07D405/14 C07D217/04 C07C47/457 C07F7/22 A61K31/4725  
A61P31/10

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D C07C C07F A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 121 753 A (HOECHST AG) 17 octobre 1984 (1984-10-17) revendications	1-24
Y	EP 0 050 298 A (HOECHST AG) 28 avril 1982 (1982-04-28) revendications	1-24
X	M.E. ALONSO ET AL: "Transmission of electronic effects through 2-(donor)-1-(acceptor) cyclopropanes" TETRAHEDRON, (INCL TETRAHEDRON REPORTS), vol. 49, no. 34, 1993, pages 7427-7436, XP002157419 OXFORD GB le document en entier	24

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

20 juin 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/06/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Chouly, J

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 121 081 A (BASF AG) 10 octobre 1984 (1984-10-10) page 19	24
Y	US 5 258 544 A (REILLY JR LAURENCE W ET AL) 2 novembre 1993 (1993-11-02) * colonnes 2, 8-10 *	24
Y	EP 0 161 921 A (NAT RES DEV) 21 novembre 1985 (1985-11-21) page 8	24
X	US 2 813 872 A (J. SCHMUTZ) 19 novembre 1957 (1957-11-19) le document en entier	20
P,Y	EP 0 992 502 A (HOECHST MARION ROUSSEL) 12 avril 2000 (2000-04-12) cité dans la demande revendications	1-24



Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0121753	A	17-10-1984	DE 3308554 A	13-09-1984
			AU 563921 B	30-07-1987
			AU 2549484 A	13-09-1984
			AU 7792587 A	10-12-1987
			DK 147684 A	11-09-1984
			ES 530390 D	01-04-1985
			ES 8504178 A	01-07-1985
			ES 539255 D	16-11-1985
			ES 8601978 A	01-03-1986
			FI 840946 A	11-09-1984
			GR 79518 A	30-10-1984
			JP 59193885 A	02-11-1984
			PT 78220 A,B	01-04-1984
			US 4717724 A	05-01-1988
			ZA 8401757 A	30-01-1985
EP 0050298	A	28-04-1982	DE 3039087 A	19-05-1982
			US 4391805 A	05-07-1983
EP 0121081	A	10-10-1984	DE 3307477 A	06-09-1984
			DE 3307479 A	13-09-1984
			AT 60593 T	15-02-1991
			AU 563979 B	30-07-1987
			AU 2528584 A	06-09-1984
			CA 1271760 A	17-07-1990
			DE 3484023 D	07-03-1991
			DK 135984 A,B,	04-09-1984
			ES 530257 D	01-11-1984
			ES 8500917 A	01-02-1985
			FI 840822 A,B,	04-09-1984
			IL 71110 A	31-03-1988
			JP 1884858 C	10-11-1994
			JP 6004595 B	19-01-1994
			JP 59175470 A	04-10-1984
			NZ 207352 A	11-07-1986
			US 4670454 A	02-06-1987
			ZA 8401576 A	28-11-1984
			CA 1255228 A	06-06-1989
			DD 215458 A	14-11-1984
US 5258544	A	02-11-1993	AUCUN	
EP 0161921	A	21-11-1985	GB 2158826 A,B	20-11-1985
			GB 2192886 A	27-01-1988
			GB 2192887 A,B	27-01-1988
			JP 60255744 A	17-12-1985
			US 4713392 A	15-12-1987
US 2813872	A		AUCUN	
EP 992502	A	12-04-2000	FR 2785286 A	05-05-2000
			FR 2797873 A	02-03-2001
			AU 5989299 A	26-04-2000
			WO 0020413 A	13-04-2000
			JP 2000154186 A	06-06-2000
			US 6140340 A	31-10-2000

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**